ÉCOLE SUPÉRIEURE DE PHARMACIE DE PARIS.

Année 1895-1896. N° 2.

RECHERCHES

SUR

LA CINCHONICINE

THÈSE

Pour l'obtention du Diplôme de Pharmacien de 1re classe,

Présentée et soutenue le 23 avril 1896,

PAR

M. ROQUES (Ferdinand),

Né à Wiesbaden (Allemagne) le 4 août 1871.

JURY : MM. JUNGFLEISCH, *Président*,
MOISSAN, *Professeur*,
OUVRARD, *Agrégé*.

PARIS,

GAUTHIER-VILLARS ET FILS, IMPRIMEURS-LIBRAIRES
DU BUREAU DES LONGITUDES, DE L'ÉCOLE POLYTECHNIQUE,
Quai des Grands-Augustins, 55.

1896

ÉCOLE SUPÉRIEURE DE PHARMACIE DE PARIS.

Année 1895-1896. N° 2.

RECHERCHES

SUR LA

LA CINCHONICINE

THÈSE

Pour l'obtention du Diplôme de Pharmacien de 1re classe,

Présentée et soutenue le 23 avril 1896

PAR

M. ROQUES (Ferdinand),

Né à Wiesbaden (Allemagne) le 4 août 1871.

JURY : MM. JUNGFLEISCH, *Président*,
MOISSAN, *Professeur*,
OUVRARD, *Agrégé*.

PARIS,

GAUTHIER-VILLARS ET FILS, IMPRIMEURS-LIBRAIRES
DU BUREAU DES LONGITUDES, DE L'ÉCOLE POLYTECHNIQUE,
Quai des Grands-Augustins, 55.

1896

ÉCOLE SUPÉRIEURE DE PHARMACIE
DE PARIS.

ADMINISTRATION.

MM. G. Planchon, Directeur, ✻, ✿ I.
A. Milne-Edwards, Assesseur, Membre de l'Institut, O ✻, ✿ I.
E. Madoulé, Secrétaire, ✿ I.

PROFESSEURS.

MM. Planchon, ✻, ✿ I.	Matière médicale.
A. Milne-Edwards, Membre de l'Institut, O ✻, ✿ I.	Zoologie.
Riche, O ✻, ✿ I.	Chimie minérale.
Jungfleisch, ✻, ✿ I.	Chimie organique.
Le Roux, ✻, ✿ I.	Physique.
Bourgoin, O ✻, ✿ I.	Pharmacie galénique.
Bourquelot, ✿ I, *chargé de cours*	Pharmacie galénique.
Bouchardat, ✿ I.	Hydrologie et Minéralogie.
Marchand, ✿ I.	Cryptogamie.
Prunier, ✿ I.	Pharmacie chimique.
Moissan, Membre de l'Institut, O. ✻, ✿ I.	Toxicologie.
Guignard, ✻, ✿ I.	Botanique générale.
Villiers-Moriamé, ✿ I, *Agrégé*	Chimie analytique.

Directeur et Professeur honoraire : M. Chatin, Membre de l'Institut, O ✻, ✿ I.
Professeur honoraire : M. Berthelot, Membre de l'Institut, G. O ✻, ✿ I.

AGRÉGÉS EN EXERCICE.

MM. Leidié, ✿ A.
Gautier.
Bourquelot, ✿ A.

MM. Ouvrard, ✿ A.
Berthelot.
Radais, ✿ A.

CHEFS DES TRAVAUX PRATIQUES.

MM. Grimbert	Chimie générale.
Lextreit, ✿ A.	Chimie analytique.
Perrot	Micrographie.
Quesneville, ✿ A	Physique.

Bibliothécaire : M. Dorveaux, ✿ A.
Chef du Laboratoire des examens pratiques : M. Chastaing, ✿ I.

A

MONSIEUR LE PROFESSEUR JUNGFLEISCH,

Hommage de profonde reconnaissance.

F. ROQUES.

RECHERCHES

SUR

LA CINCHONICINE.

INTRODUCTION.

Parmi les alcaloïdes connus, beaucoup ont été obtenus à l'état amorphe et décrits comme tels longtemps avant qu'on soit parvenu à les faire cristalliser; ce fait est particulièrement vrai pour l'histoire des bases retirées des quinquinas et celle de leurs dérivés. Lorsqu'on approfondit cependant l'étude de ces composés, on ne tarde pas, le plus souvent, quand leur pureté a été atteinte, à les obtenir sous forme cristallisée, et à voir leurs propriétés, d'abord vagues et mal définies, s'établir d'une manière certaine, à moins toutefois que le corps amorphe, trouvé en premier, ne soit qu'un mélange plus ou moins complexe de bases déjà connues.

La cinchonicine, depuis les travaux de Pasteur, qui l'a découverte, jusqu'à ceux de M. Hesse, qui en a fait plus tard une étude, semblait ne pouvoir être préparée autrement qu'à l'état résineux; aussi, la plupart des chimistes s'accordaient-ils à la considérer comme la variété amorphe de la cinchonine et de la cinchonidine, ainsi que l'avait envisagée celui qui l'a décrite en premier.

En lisant les Mémoires publiés sur ce sujet, on s'aperçoit que les auteurs n'ont eu entre les mains qu'une masse résineuse de l'homogénéité de laquelle il était permis de douter; de plus, le nombre des dérivés décrits était très restreint, de même que celui des propriétés indiquées.

Mais, à l'époque où ces recherches ont été effectuées, on ne savait préparer les bases naturelles des quinquinas et leurs sels que d'une manière très imparfaite; aussi les composés de ce genre, que l'industrie livrait à la Chimie, étaient-ils fort impurs. Depuis, des travaux éminents ont enrichi nos connaissances sur l'histoire de ces alcaloïdes, et les progrès accomplis par la Science ont doté l'industrie de procédés lui permettant de préparer des sels de cinchonine et de cinchonidine très voisins de la pureté absolue.

Ces diverses considérations m'ont amené à penser que, peut-être, en partant d'un sel de cinchonine pur, et en s'attachant à pousser avec soin la purification du produit de l'action de la chaleur sur ce sel, il serait possible de préparer la cinchonicine dans un état de pureté satisfaisant pour lui permettre de prendre la structure cristallisée; de plus, ce résultat atteint, il était intéressant de savoir si ce produit cristallisé était bien la cinchonicine de Pasteur et si c'était réellement une espèce chimique susceptible de donner les dérivés connus et d'en fournir de nouveaux. Enfin, il restait un point important à élucider, c'était de savoir si la transformation moléculaire de la cinchonidine permettrait également d'obtenir ces mêmes cristaux.

Telles étaient les questions que je me suis proposé d'étudier. Avant d'exposer en détail les résultats que j'ai obtenus, je résume ici le plan que j'ai suivi dans la rédaction du présent Travail.

Après avoir passé rapidement en revue les Travaux des auteurs qui se sont occupés de la cinchonicine et indiqué ainsi le point où se trouvait l'étude de ce corps à l'époque où j'ai entrepris de la développer, j'exposerai, dans une première Partie, les méthodes qui m'ont permis d'obtenir l'alcaloïde sous la forme cristallisée; je donnerai la composition et les principales propriétés physiques et chimiques de ces cristaux, et je montrerai que l'action de la chaleur

sur la cinchonidine donne un dérivé cristallisé, identique à celui qu'on obtient en partant de la cinchonine.

Dans une seconde Partie, je décrirai les dérivés que j'ai préparés, mentionnant également les essais infructueux ou inachevés.

Enfin, je résumerai cette étude sous forme de conclusions.

Ce Travail m'a été inspiré par M. Jungfleisch, et les recherches que j'ai entreprises sur ce sujet ont été faites à son laboratoire de l'École de Pharmacie; aussi suis-je heureux de pouvoir exprimer ici au Maître ma profonde reconnaissance pour ses bienveillants conseils et ses encouragements qui ont soutenu mes efforts.

J'ai également l'avantage de joindre à mon Travail la détermination des constantes cristallographiques de deux des combinaisons obtenues par moi; je le dois à l'amabilité de M. Wyrouboff, dont la haute compétence en cette matière est universellement reconnue, et je lui en exprime ici ma respectueuse gratitude.

HISTORIQUE.

C'est en 1853, dans ses *Recherches sur les alcaloïdes des quinquinas* (¹), que Pasteur, en étudiant l'action ménagée de la chaleur sur les principales bases extraites des écorces, fut amené à en découvrir parallèlement deux nouvelles qu'il appela *quinicine* et *cinchonicine*. Ce grand savant remarque que, pour que l'action de la chaleur ne dépasse pas le but cherché et ne donne finalement que des produits de destruction plus ou moins complète, il faut engager la base prise pour point de départ dans une combinaison saline ou, mieux encore, ajouter à ce sel, le

(¹) *Comptes rendus*, t. XXXVII, p. 110.

sulfate, par exemple, de l'acide en excès et de l'eau, l'excès de celle-ci étant chassé spontanément par la température de 120°-130° à laquelle on maintient pendant trois à quatre heures le mélange; dans ces conditions, la production de matières colorantes est extrêmement faible et la transformation s'effectue presque poids pour poids. La base isolée ensuite se présente sous un aspect résineux.

On sait aujourd'hui, par les Travaux de M. Jungfleisch, que la chaleur est l'agent de la transformation des variétés optiques d'un même corps les unes dans les autres. A l'époque de la découverte de la cinchonicine, d'autres idées avaient cours; aussi Pasteur considérait-il ces dérivés comme les variétés amorphes des bases auxquelles elles correspondent et pensait-il que la nouvelle isomérie était due, non seulement à l'action de la chaleur, mais aussi à ce changement d'état allotropique.

« Je prouve (1), dit-il à ce sujet, par des faits qui seront acceptés de tous les chimistes, que, si la chaleur joue un grand rôle dans cette transformation de la cinchonine, l'état vitreux, résinoïde du produit a une influence réelle et l'isomérie actuelle se rattache certainement, dans ses causes, à ces transformations dont la Chimie minérale nous offre plusieurs exemples dans le soufre mou, le phosphore rouge, l'acide arsénieux vitreux. »

De plus, non seulement la quinine donne la quinicine et la cinchonine la cinchonicine, mais la quinidine et la cinchonidine, traitées de même façon, se transforment, elles aussi, en ces mêmes dérivés, changeant le sens même de leur pouvoir rotatoire, « de telle manière que nous arrivons à cette conséquence remarquable (2) : des quatre bases principales renfermées dans les quinquinas, quinine, quinidine, cinchonine, cinchonidine, les deux premières

---

(1) *Loc. cit.*
(2) Pasteur, *loc. cit.*

peuvent être transformées, poids pour poids, en une nouvelle base, la quinicine; ce qui prouve qu'elles sont elles-mêmes forcément isomères; et les deux autres, dans les mêmes conditions, se transforment en une seconde base, la cinchonicine, ce qui prouve que de leur côté elles sont elles-mêmes forcément isomères ».

L'illustre chimiste donne également quelques propriétés qui nous permettront plus loin d'identifier mon produit avec le sien.

Le second auteur qui se soit occupé de la question est M. Hesse. Après avoir constaté, en 1868 (1), qu'on peut obtenir la cinchonicine par l'action de la chaleur sur le bitartrate de cinchonidine, il remarqua, en 1873 (2), que la transformation peut s'effectuer au moyen des bases elles-mêmes, en les chauffant à 180° ou mieux à 210° avec de la glycérine. Enfin, en 1875 (3), il publie un Mémoire détaillé dans lequel il étudie parallèlement la quinicine et la cinchonicine, donnant une méthode de préparation que j'ai conservée presque sans modification, et décrivant toujours ces bases comme amorphes et résineuses.

Pour ce qui touche spécialement la cinchonicine, il lui attribue, après analyse, la formule $C^{20}H^{24}Az^2O$ et donne quelques réactions que nous passerons en revue plus bas. Enfin il décrit un oxalate, un iodhydrate, un chloroplatinate cristallisés, et esquisse un sulfocyanate, un chloromercurate et un chloro-aurate amorphes, dont il ne donne pas les compositions.

Il termine son Mémoire par une étude comparative du pouvoir rotatoire de la quinicine et de la cinchonicine avec ceux de leurs isomères naturels, étude sur laquelle nous aurons occasion de revenir.

(1) *Liebig's Annalen*, t. CXLVII, p. 242.
(2) *Id.*, t. CLXVI, p. 277.
(3) *Id.*, t. CLXXVIII, p. 253.

Vers la même époque, en 1872, M. D. Howard [1] publie un Travail *Sur la quinicine et la cinchonicine et leurs sels*. Il obtient les bases à l'état de résine huileuse; pour ce qui se rapporte spécialement à l'histoire de la cinchonicine, il en décrit trois dérivés cristallisés : un chloroplatinate, l'oxalate basique et le tartrate neutre, dont il donne les analyses. Comme l'auteur précédent, il attribue à la cinchonicine la formule $C^{20}H^{24}Az^{2}O$. Enfin il termine en étudiant l'action de ces bases sur la lumière polarisée. Dans tout son travail, l'auteur répète successivement ses expériences avec l'alcaloïde provenant soit de la cinchonicine, soit de la cinchonidine et constate que, dans les deux cas, les propriétés restent identiques.

En 1874, M. de Vrij [2] s'appuie sur les travaux de M. Howard et sur quelques expériences qu'il donne dans sa Note, pour démontrer que les résidus incristallisables qui s'accumulent dans les eaux-mères de la fabrication du sulfate de quinine ne sont pas dus à la quinicine et à la cinchonicine, mais bien à un alcaloïde ou à un mélange d'alcaloïdes différents et encore inconnus. Cette base ou ces bases, obtenues à l'état de résines presque incolores, ne sont pas susceptibles, en effet, de fournir avec les acides les sels cristallisés que donnent, dans les mêmes conditions, la quinicine et la cinchonicine.

En 1880, M. Skraup [3], dans une étude sur la constitution de la cinchonine, remarque que la cinchonicine donne, par oxydation, l'acide cinchonique, ce dont il conclut que le groupement quinoléique n'est pour rien dans la transformation moléculaire de la cinchonine.

Quand j'entrepris cette étude, aucun autre Travail n'avait, à ma connaissance, été publié sur la cinchonicine,

---

(1) *Chem. Soc.*, 2e série, t. X, p. 101.
(2) *Pharm. J. trans.*, 3e série, t. IV, p. 589.
(3) *Liebig's Annalen*, t. CCI, p. 333.

lorsque, dans le numéro du 13 mai 1895 des *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft,* au moment même de ma première publication sur ce sujet ([1]), MM. von Müller et Rhode ([2]), dans un Article sur la constitution de la cinchonine, annonçaient avoir obtenu la cinchonicine à l'état cristallisé. Ces auteurs la préparent par fusion du bisulfate de cinchonine; ils reprennent ensuite à l'éther la base mise en liberté par la soude, dessèchent soigneusement la solution éthérée, la concentrent et placent l'huile qui reste dans un lieu froid, vers 0°, à l'abri de l'humidité; au bout d'une nuit déjà, l'huile s'est transformée en une masse cristallisée. Cette préparation et la méthode de purification qui la suit et qui consiste en cristallisations répétées dans l'éther, ils l'empruntent du reste à l'histoire d'un autre isomère décrit par eux dans une publication préalable sur le même sujet ([3]). Amenés à étudier l'action de l'acide acétique sur la cinchonine à la température de 105°, ils avaient en effet obtenu ce dérivé, d'abord à l'état huileux. Dans leur dernier Mémoire, ils annoncent l'avoir fait cristalliser, et lui donnent le nom de *cinchotoxine*.

Ils ont même été conduits à croire, sans oser l'affirmer cependant, que cette nouvelle base découverte par eux ne serait que la cinchonicine elle-même. Ils en décrivent, en effet, quelques dérivés et, ayant préparé les mêmes dérivés de la cinchonicine isolée par eux, ils ont constaté que ces deux séries de composés, dont les préparations sont identiques, ont également leurs constantes physiques semblables. Il en serait ainsi de leur hydrazone, du dérivé méthylé et de son hydrazone, de l'iodo-méthylate, du dérivé nitré, du dérivé nitroso-isonitré et de l'hydrazone du dérivé nitré. Les deux bases obtenues par eux ont elles-mêmes un

([1]) *Comptes rendus*, t. CXX, p. 1170.
([2]) *Berichte*, 28e année, p. 1056.
([3]) *Berichte*, 27e année, p. 1279.

point de fusion identique de 58°-59° et ne sont distinguées que par une différence d'aspect des cristaux, sans qu'aucune étude cristallographique ait d'ailleurs été faite.

Je n'ai pas eu le temps de reprendre le travail de MM. von Miller et Rhode et n'ai, par conséquent, pas pu dissiper le doute qui reste de savoir si la cinchotoxine et la cinchonicine ne sont réellement qu'un seul et même corps. Qu'il me soit permis cependant de faire remarquer que, si ces auteurs trouvent le même point de fusion pour ces deux composés, la base cristallisée que je décris fond à une température inférieure de 9° environ à celle isolée par eux; or, je montrerai, dans le cours de mon Mémoire, que cet écart ne peut être attribué à l'impureté du produit que j'ai eu entre les mains, car j'ai répété l'expérience un nombre considérable de fois, sur des cristaux provenant de divers moments de la préparation et le chiffre trouvé n'a jamais varié.

PREMIÈRE PARTIE.

I.

PRÉPARATION DE LA CINCHONICINE PURE ET CRISTALLISÉE.

Comme je l'ai dit précédemment, j'ai emprunté à M. Hesse son mode de préparation de la cinchonicine, en y appliquant quelques modifications de détail, quelques tours de main que l'expérience m'a fait introduire à mesure que je répétais le traitement. Cette préparation étant la base même de mon Travail et le point de départ de mes recherches, je l'exposerai très en détail, quitte à répéter en plusieurs points ce qu'ont déjà dit mes devanciers.

§ 1. — Transformation de la cinchonine en cinchonicine et purification de cette dernière.

Cette transformation s'effectue par l'action de la chaleur sur le bisulfate de cinchonine. A cet effet, 100^{gr} de sulfate basique de cinchonine pur sont délayés avec environ 200^{cc} d'eau, dans une capsule, et additionnés de 15^{gr} (théorie, 14^{gr},28) d'acide sulfurique monohydraté; on place au bain-marie et l'on chasse l'eau par évaporation.

Il reste un sirop très épais se prenant en résine par refroidissement; aussi est-il plus simple de couler de suite la masse visqueuse encore chaude dans un ballon que l'on place au bain d'huile. On plonge un thermomètre dans l'huile et un autre dans la masse en fusion, et l'on élève peu à peu la température au-dessus de 100°. Comme toute l'eau n'a pas été chassée au bain-marie, on en active le départ en ménageant un courant d'air dans le ballon au moyen d'un tube relié à la trompe. Lorsque la température a atteint 130°-135°, on la maintient environ une heure et demie à cette hauteur; ce temps est plus que suffisant pour opérer entièrement la transformation. On peut, du reste, pour s'assurer de ce fait, prélever avec un tube un échantillon de la masse en fusion, le dissoudre dans l'eau, mettre la base en liberté par la potasse et agiter avec de l'éther; tout le précipité devra se dissoudre dans ce véhicule.

Le ballon étant sorti du bain d'huile et la température s'étant abaissée, on reprend par l'eau tiède le résidu coloré en rouge et l'on met la base en liberté en traitant la solution refroidie en petites portions à la fois, par un alcali, en présence de l'éther, dans une ampoule à décanter. Il ne faut pas employer l'ammoniaque, comme le fait M. Hesse, car celle-ci augmente la solubilité de la cinchonicine dans l'eau, tandis que, au contraire, la potasse et la soude la précipitent, même de ses solutions aqueuses.

La base libre se dissout par agitation dans l'éther qu'il ne faut pas craindre de mettre en excès; de plus, ce dissolvant doit être soigneusement lavé avant d'être employé, l'éther commercial renfermant toujours de l'alcool dont la présence doit être scrupuleusement évitée. La solution alcaline est décantée dans une seconde ampoule dans laquelle on l'épuise par une nouvelle quantité d'éther; cette opération étant répétée une troisième fois, la quantité de produit perdu devient insignifiante. La première liqueur éthérée est mise de côté; les autres servent à épuiser une nouvelle quantité de solution. Enfin, l'extraction étant terminée et les solutions éthérées réunies, on les dessèche au moyen de pastilles de potasse caustique; on laisse en contact la nuit; on décante et l'on ajoute, si besoin, une nouvelle quantité de potasse; puis on filtre en évitant, autant que possible, l'humidité de l'air. A cet effet, on place sur l'entonnoir contenant le filtre une plaque de verre percée au centre d'un trou circulaire; dans ce trou s'ajuste la douille d'un second entonnoir plus petit, qui reçoit la solution éthérée. Le liquide filtré est concentré en distillant l'éther.

Dans les premières opérations que j'ai faites, je ne desséchais pas cette solution éthérée; mais j'ai reconnu depuis qu'on opère déjà, en le faisant, une purification du produit; en effet, non seulement la base est éminemment altérable dans la solution humide, mais encore une grande portion de la matière colorante se sépare avec la potasse.

L'huile qui reste comme résidu est versée dans une capsule au bain-marie et neutralisée au tournesol par une solution aqueuse d'acide oxalique. Les traces d'éther que retenait la base s'échappent et l'on obtient une solution limpide rougeâtre. Il est préférable de laisser à la liqueur une réaction très légèrement alcaline, un excès d'acide retardant la cristallisation et retenant la matière colo-

rante en solution. Quelques gouttes d'ammoniaque ramèneront au besoin la liqueur à la réaction voulue.

Par refroidissement, on obtient ainsi l'oxalate basique de cinchonicine en cristaux soyeux ayant l'aspect de l'amiante; ces cristaux ne se déposent qu'après une longue sursaturation; il faut toujours attendre au lendemain pour que la cristallisation soit complète, même si on la trouble. Aussi la purification de ce sel par cristallisations répétées est-elle une opération très longue; de plus, ce sel, exposé humide à l'air, se colore bientôt par place en se résinifiant un peu.

Pour remédier à ces inconvénients, je jette dans un mortier la pâte provenant de l'essorage du sel et je la délaye dans de l'eau froide, de façon à former un lait épais que j'essore à nouveau. Répétant cette opération cinq à six fois pour le produit de chaque cristallisation, j'arrive, en trois ou quatre de celles-ci, à obtenir un produit parfaitement blanc et donnant une solution aqueuse concentrée à peine teintée, sans avoir besoin de passer par la purification au chloroforme, recommandée par Hesse, opération toujours désagréable quand on opère sur des quantités appréciables. Les eaux de lavage très peu chargées doivent être évaporées à part avant d'être ajoutées à l'eau-mère de la cristallisation, pour ne pas maintenir celle-ci inutilement à l'action du feu; on en retire ainsi une nouvelle quantité de produit, fort petite, du reste, comparativement à la première, étant donnée la faible solubilité de l'oxalate dans l'eau froide.

Cet oxalate ainsi purifié est le point de départ de la préparation de la cinchonicine cristallisée.

100^{gr} de sulfate basique de cinchonine fournissent ainsi environ 70^{gr} d'oxalate cristallisé pur, soit à peu près les deux tiers du rendement théorique.

§ 2. — Cristallisation de la cinchonicine.

On retire l'alcaloïde en décomposant la solution aqueuse d'oxalate par la potasse, et en dissolvant le précipité dans l'éther, d'après la méthode indiquée ci-dessus.

Cette solution éthérée a été la base de mes essais de cristallisation.

La solution éthérée humide a été presque de suite écartée; en effet, elle se colore rapidement et dépose des résines, quel que soit du reste le degré de dilution.

C'est donc à la solution desséchée par la potasse que je me suis adressé.

Une portion, abandonnée dans un flacon entièrement plein et bouché avec soin, ne m'a donné, après quelques jours, qu'un trouble opaque; après plusieurs semaines, il s'est déposé une masse résineuse.

D'autres portions ont été concentrées; mais, en chassant l'éther, il faut avoir soin de ne pas faire arriver le jet de vapeur directement sur les parois du ballon, car, à la moindre surchauffe, le produit se colore; le mieux est de prendre pour agent de chauffage un bain d'eau à 45° ou, plus simplement, d'entourer le matras contenant le liquide d'un linge qui répartit uniformément la chaleur amenée par la vapeur.

Ces liqueurs concentrées ne m'ont pas donné de meilleur résultat, même après refroidissement au chlorure de méthyle; concentrées encore dans le vide, elles n'ont également fourni que des sirops plus ou moins colorés. Pourtant ces liqueurs concentrées ne se troublaient pas aussi rapidement que les solutions étendues.

Enfin, attribuant mon insuccès à l'oxydation du produit, j'eus l'idée, pour en diminuer les chances, de faire barbotter un courant d'hydrogène pur et sec dans la solution, pendant que j'en chassais l'éther. On sait, en effet,

que ce dissolvant s'oxyde légèrement par agitation à l'air, surtout en présence des alcalis, avec formation de traces d'acide acétique et d'ozone.

Je fis donc arriver dans la solution éthérée sèche de base, un courant d'hydrogène purifié par le passage dans trois laveurs contenant : le premier une solution de permanganate acidulé par l'acide sulfurique, le second une solution alcaline du même sel, le troisième de l'acide sulfurique concentré, le tout terminé par un tube en U rempli de fragments de potasse caustique. L'évaporation fut poussée, dans ces conditions par distillation de l'éther, jusqu'à consistance sirupeuse.

Les tubes d'arrivée et de départ du gaz furent alors fermés rapidement, de manière à laisser dans le matras une atmosphère inerte; puis je plongeai le fond du récipient dans un cristallisoir contenant du chlorure de méthyle, et j'abandonnai dans un endroit frais. Le lendemain, le sirop s'était transformé en une mâcle de cristaux à peu près incolores.

Les premiers cristaux étant ainsi obtenus, le mode opératoire a été un peu modifié. Au lieu de pousser si loin la concentration à chaud dans le courant d'hydrogène, il vaut mieux, en effet, arrêter l'opération quand les trois quarts environ de l'éther ont passé à la distillation; puis, transvasant le liquide huileux dans un petit ballon en verre épais, on continue l'évaporation par une ébullition de l'éther sous pression réduite, après avoir eu soin d'ajouter un fragment de charbon de cornue pour éviter les soubresauts; il est également bon de plonger le ballon dans de l'eau à 25°-30°, pour empêcher la température de s'abaisser. Quand on juge la concentration suffisante, ce qui a lieu lorsque les bulles commencent à devenir moins fréquentes et que le liquide prend une consistance sirupeuse, on retire le récipient de son bain d'eau; l'évaporation de l'éther se continuant, le ballon ne tarde pas à être entouré

de givre; à ce moment, on laisse rentrer l'air, on amorce avec un cristal obtenu précédemment, et l'on abandonne dans un endroit frais. La cristallisation ne tarde pas à avoir lieu, et est terminée douze heures après. On décante alors rapidement la solution surnageante, qui donne, après nouvelle concentration, un second dépôt cristallin.

Les cristaux sont lavés rapidement avec peu d'éther anhydre; on casse le ballon et l'on place les cristaux dans des doubles de papier ou sur une plaque de porcelaine poreuse, que l'on enferme de suite dans le dessiccateur, sur l'acide sulfurique.

Ces dernières opérations doivent être faites le plus rapidement possible, étant donnée la grande altérabilité du produit à l'air humide.

Au lieu de faire le vide directement dans le ballon contenant la solution éthérée, je me suis également servi avec avantage d'une fiole à fond plat placée sous une cloche à acide sulfurique, dans laquelle j'abaissais la pression jusqu'à l'ébullition de l'éther; arrivé à la concentration voulue, on amorce comme ci-dessus, et l'on peut alors, en diminuant plus ou moins la pression intérieure de la cloche, conduire très régulièrement la cristallisation.

J'ai également essayé de faire cristalliser la base dans la benzine, le chloroforme, l'acétone, l'alcool absolu, le toluène et dans des mélanges de ces divers solvants entre eux ou avec des corps tels que l'éther de pétrole, le sulfure de carbone, dans lesquels la cinchonicine est insoluble; tous ces essais ont été infructueux. Seule une liqueur éthéro-chloroformique m'a donné un cristal, après une longue attente; encore ce cristal était-il coloré. Pour la benzine, j'ai même essayé de l'employer dans l'extraction de l'alcaloïde de son oxalate, mais sans succès.

Dans mes préparations successives, j'ai traité en tout 400^{gr} de sulfate basique de cinchonine.

II.

PROPRIÉTÉS DE LA CINCHONICINE CRISTALLISÉE.

§ 1. — Analyse.

Les cristaux obtenus ont été tout d'abord analysés. A cet effet, j'en ai effectué la combustion en tube fermé, mélangeant la matière d'un peu de chromate de plomb pour favoriser l'oxydation du charbon azoté, si difficile à brûler, qui se forme toujours dans la destruction pyrogénée des alcaloïdes de ce genre. L'opération, pour être bien menée, ne doit pas durer moins de six heures, dont au moins quatre de courant d'oxygène, et la température doit être poussée jusqu'au ramollissement du verre de Bohême.

L'azote y a été dosé par le procédé classique de Dumas. Les cristaux ont été débarrassés par une longue exposition, dans le vide sec, de toute trace d'éther.

Combustion.

	I.	II.
Matière employée	0,485	0,398
Anhydride carbonique recueillie....	1,374	1,126
Eau recueillie.....................	0,332	0,275

Dosage de l'azote.

	III.	IV.
Matière employée....................	0,3284	0,3939
Volume d'azote recueilli..............	27^{cc},5	32^{cc},25
Hauteur barométrique (corr.).........	760	761
Température au moment de la lecture.	16°	17°

Soit, en centièmes :

	Trouvé.				Calculé pour
	I.	II.	III.	IV.	$C^{19}H^{22}Az^2O$.
Carbone.......	77,25	77,15	»	»	77,55
Hydrogène.....	7,62	7,53	»	»	7,48
Azote.........	»	»	9,76	9,51	9,52

Cette analyse montre que le corps obtenu est bien un isomère de la cinchonine.

§ 2. — Propriétés physiques.

La cinchonicine cristallise en petits prismes incolores atteignant souvent plus de 10^{mm} de longueur sur 3^{mm} de large, mais présentant des faces courbes qui leur donnent, dans certaines directions, une apparence lenticulaire. M. Wyrouboff, qui a bien voulu en examiner à plusieurs reprises divers échantillons, n'a pu se prononcer à leur sujet, et hésite entre les systèmes clinorhombique et triclinique. Ces cristaux se présentent, en effet, sous forme de mâcles complexes, qui, jointes à leur grande altérabilité à l'air et à l'irrégularité des faces, rendent toute mesure exacte absolument impossible.

Action sur la lumière polarisée. — La cinchonicine cristallisée est dextrogyre. Ayant pu, depuis ma première publication [1], l'obtenir moins colorée, j'ai vu en même temps croître son pouvoir rotatoire spécifique. Je donne ci-dessous les derniers chiffres auxquels je sois arrivé.

1° Mesures prises sur des solutions à 1 pour 100 dans l'alcool absolu :

	Température.	
I.................	14°	$[\alpha]_D = +57°,60$
II.................	14°	$[\alpha]_D = +57°,90$

M. Hesse avait trouvé pour la matière amorphe en solution chloroformique

$$[\alpha]_D = +46°,5,$$

et en solution dans l'alcool à 95°,

$$[\alpha]_D = +48°.$$

Ce dernier chiffre est également donné par M. Howard.

---

[1] J'avais alors donné le chiffre de 48°,25.

D'un autre côté, une mesure, prise sur un échantillon conservé plus de six mois dans le dessiccateur, m'a donné en solution alcoolique anhydre à 1 pour 100 :

$$[\alpha]_D = +54°,75.$$

Il convient donc d'opérer sur des échantillons fraîchement préparés.

2° Mesures prises sur des solutions à 1 pour 100 de base dans l'eau additionnée de 2HCl. A cet effet, on dissout 0,3 de cinchonicine cristallisée dans $2^{cc},03$ d'une liqueur normale d'acide chlorhydrique, et l'on complète le volume à 30^{cc} avec de l'eau :

$$[\alpha]_D = +37°,81.$$

3° Mesures prises sur des solutions à 1 pour 100 de base dans l'eau additionnée de 4HCl; soit 0,3 de cinchonicine cristallisée, dissoute dans $4^{cc},08$ d'une solution normale d'acide chlorhydrique; le volume est complété à 30^{cc}

I. $[\alpha]_D = +35°,63.$
II. $[\alpha]_D = +35°,52.$

Point de fusion. — La cinchonicine cristallisée fond à 49°-50°; c'est le point de fusion déjà donné par M. Hesse pour la résine amorphe qu'il avait obtenue autrefois. J'ai pris ce point de fusion un nombre très considérable de fois, sur des produits d'origine différente, de coloration plus ou moins grande, conservés depuis un temps plus ou moins long; il est toujours resté constant. Que les cristaux proviennent de l'oxalate déposé en premier, ou de l'oxalate recueilli des eaux-mères, plus même, que ces cristaux soient pris du premier dépôt de la solution éthérée, ou dans le dépôt formé plus tard par cette eau-mère décantée, les mêmes chiffres ont toujours été obtenus.

Ainsi, d'une cristallisation d'oxalate de cinchonicine,

je recueille des cristaux d'oxalate A ; j'en mets la base en liberté et j'obtiens une première cristallisation I dont je prélève deux échantillons, α et β :

A. I. α. Point de fusion............ $+50^o$
β. » .... $+49^o\frac{1}{2}$

La solution éthérée surnageante me donne, par concentration, un second dépôt sur lequel je renouvelle l'essai :

A. II. α. Point de fusion.......... 49°
β. » .... $49^o\frac{1}{2}$

Enfin, la solution d'oxalate, décantée en premier lieu, me donne par concentration un deuxième dépôt B, dont je mets la base en liberté :

B. α. Point de fusion................ 49°
β. » .... $49^o\frac{1}{2}$

Sur plus de trente points de fusion pris sur des échantillons de cristaux provenant d'opérations différentes, les chiffres trouvés ont toujours oscillé entre 49°-50°.

Le terme n'est du reste pas d'une netteté absolue. Vers 45° déjà, les cristaux commencent à devenir luisants; ils semblent passer par l'état pâteux avant de se liquéfier définitivement. Pourtant la gouttelette adhérente au tube de verre apparaît soudainement entre 49°-50°. Une fois fondue, la cinchonicine ne reprend pas l'état cristallisé par refroidissement.

J'ai également observé ce passage à l'état pâteux quand on essaie de pulvériser de la cinchonicine cristallisée dans un mortier; les cristaux adhèrent bientôt, et, après quelques contusions, le tout se transforme en une pâte résineuse; mais ici, en plus de la chaleur développée par le frottement, l'humidité de l'air intervient certainement.

Je n'ai pas observé que la base s'altérât à 80°, comme le dit M. Hesse. J'ai même laissé monter à 100° l'eau du

bain dans lequel j'opérais, et après plus de 10 minutes d'ébullition, je n'ai pas noté de coloration sensible de la matière liquéfiée. Pourtant, à la longue, cette température altère profondément la cinchonicine, par exemple, si on l'y maintient quelque temps à l'étuve.

Solubilité. — La cinchonicine cristallisée est soluble dans l'eau, quoiqu'en faibles proportions. A la température de 18°, un litre de ce véhicule en dissout environ $1^{gr},77$. J'ai pris cette solubilité par l'alcalimétrie. A cet effet, de la cinchonicine cristallisée est placée dans de l'eau ; on maintient quelque temps au bain-marie en agitant fréquemment, puis on laisse la solution prendre la température ambiante. On en mesure 25^{cc}, que l'on colore par 3 gouttes de teinture de tournesol sensible ; une coloration bleue très nette apparaît aussitôt ; on neutralise par de l'acide azotique normal. Il a fallu $0^{cc},15$ de cet acide, correspondant à

AzO^3H .... $0^{gr},0945$

qui équivalent à

Cinchonicine.................. $0^{gr},04425$

Cet essai donne donc pour 100^{cc} de solution

Cinchonicine.................... $0^{gr},177$

Une partie de cinchonicine cristallisée nécessite par conséquent pour se dissoudre 564 parties d'eau à 18°, solubilité de beaucoup supérieure à celles de la cinchonidine et surtout de la cinchonine.

Malgré sa faible teneur, nous verrons plus loin que cette solution aqueuse est susceptible de fournir des réactions caractéristiques.

Les sels ammoniacaux et l'ammoniaque augmentent cette solubilité, de même que l'anhydride carbonique ; nous

étudierons plus loin l'action de ce gaz qui agit chimiquement.

La cinchonicine cristallisée est très soluble dans l'alcool absolu et aqueux ; dans l'alcool absolu, la solution reste incolore, tandis qu'elle ne tarde pas à devenir jaune et même rouge dès que l'alcool s'hydrate.

L'éther la dissout en assez grande proportion quand on met la base en liberté au sein de ce dissolvant ; mais si l'on abandonne cette solution humide contenant environ 6 pour 100 de cinchonicine, elle ne tarde pas à se troubler avec dépôt de résine. L'éther anhydre en dissout une quantité beaucoup plus importante, et l'on arrive par concentration à obtenir des solutions sirupeuses, restant en sursaturation, jusqu'au moment où l'on y jette un cristal ; la solubilité dans l'éther anhydre n'est pas éloignée de 50 pour 100.

La cinchonicine cristallisée est soluble dans le chloroforme, l'acétone, la benzine, le toluène, comme la matière amorphe de Hesse, et comme celle-ci, les solutions en sont basiques au tournesol et très amères.

Elle est insoluble dans l'éther de pétrole et le sulfure de carbone.

§ 3. — Propriétés chimiques.

Action de l'eau. — Les cristaux de cinchonicine abandonnés à l'air ne tardent pas à se liquéfier en une résine peu fluide ; la coloration qui accompagne cette transformation est presque nulle. Dans la cloche à acide sulfurique, aucune altération n'a lieu ; les cristaux se conservent indéfiniment. C'est donc l'humidité qui altère la base.

Si on laisse à l'air libre une quantité déterminée de cristaux, on remarque au bout d'un certain temps une augmentation de poids notable. La résine obtenue étant alors exposée dans le vide sec, on retrouve après 48 heures environ le poids primitif à peu de chose près. La quantité

d'oxygène fixée peut donc être considérée comme nulle.

Si l'on expose à nouveau la résine desséchée dans une atmosphère saturée d'eau, comme celle, par exemple, d'un dessiccateur dans lequel on a mis de l'eau au lieu d'un déshydratant, on remarque que la quantité d'humidité fixée est bien plus grande que dans la première expérience.

Il ne se forme donc pas d'hydrate défini, mais un équilibre entre la matière hygroscopique et le degré hygrométrique de l'air ambiant.

L'action altérante de l'humidité est si grande, qu'on ne peut examiner un cristal de cinchonicine quelques instants à l'air sans le voir se couvrir de gouttelettes huileuses.

Action sur les sels ammoniacaux. — La basicité de la cinchonicine cristallisée est telle qu'elle déplace l'ammoniaque de ses sels. Si l'on projette, dans une solution de chlorhydrate d'ammoniaque, des cristaux de cet alcaloïde, ils s'y dissolvent et mettent l'ammoniaque en liberté. La cinchonicine de Pasteur et de Hesse avait également cette propriété.

Action de l'anhydride carbonique. — Pasteur a déjà dit que la cinchonicine se combine facilement à l'acide carbonique. La base, obtenue cristallisée par moi, jouit de cette même propriété.

Si en effet on fait passer un courant d'anhydride carbonique dans 6^{cc} d'eau tiède contenant environ 1^{gr} de cinchonicine nageant en gouttelettes huileuses, on remarque bientôt la dissolution de la base ; au bout d'un quart d'heure, il reste à peine trace de matière non dissoute.

Cette solution décantée ne précipite ni par l'alcool, ni par un mélange d'alcool et d'éther. Par addition de quelques gouttes d'acide chlorhydrique, elle dégage de l'anhydride carbonique en abondance ; elle est très alcaline au tournesol.

1^{cc} de cette solution a été évaporé à sec dans le vide sur

l'acide sulfurique, jusqu'à poids constant, dans une capsule de platine tarée ; le résidu pesait 0gr,1. La solubilité s'élève donc à 10 pour 100 dans l'eau pour une température de 13° environ. De plus, ce résidu n'est pas la base elle-même, mais bien une combinaison de la base avec l'acide carbonique, composé assez stable pour n'être pas dissocié, du moins entièrement, par une exposition prolongée dans le vide sec. En effet, ce résidu étant traité par une goutte d'acide chlorhydrique, il se fait une légère effervescence, très nettement visible.

Il se forme, dans ces conditions, très vraisemblablement un bicarbonate de cinchonicine, soluble dans l'eau.

Le carbonate basique semble, en effet, devoir être insoluble, car si, dans une solution aqueuse d'un sel de cinchonicine, on ajoute une solution de carbonate de soude, on obtient un précipité insoluble à chaud ; mais ce précipité se dissout aisément par le passage d'un courant d'anhydride carbonique dans la liqueur. D'autre part, si l'on traite la même solution saline par une solution de bicarbonate de soude, il ne se forme aucun précipité. Mais si cette dernière liqueur, ou celle provenant du passage de l'anhydride carbonique, est portée à l'ébullition pendant quelques instants, il ne tarde pas à se former un abondant dépôt, une partie de l'acide carbonique ayant été chassée par la chaleur.

Une autre portion de la solution de bicarbonate de cinchonicine dans l'eau a été évaporée lentement à l'air, jusqu'à l'état de résine incolore, dans l'espérance d'avoir une cristallisation ; mais ce résultat n'a pas été obtenu. J'ai également repris ce résidu par l'alcool absolu ; la dissolution est complète ; mais, par évaporation, il ne se dépose pas non plus de cristaux, pas plus d'ailleurs si l'on ajoute à cette solution alcoolique de l'éther sec, la liqueur reste limpide et se concentre en un sirop incolore. Les résidus d'évaporation de ces solutions donnent égale-

ment une vive effervescence quand elles sont traitées par un acide.

Enfin, espérant toujours obtenir cette combinaison de l'alcaloïde et de l'acide carbonique d'une manière définie, j'ai fait passer un courant de ce gaz dans la solution éthérée de la base. Il se forme aussitôt un précipité blanc, mais qui ne tarde pas à devenir huileux et qui n'a pu être obtenu cristallisé. Si l'on fait de même passer le courant gazeux dans une solution de base dans l'alcool absolu, la solution reste limpide, et il ne se forme pas de cristaux par évaporation.

La matière résineuse, obtenue dans ces divers essais, n'a plus, à l'air libre, l'altérabilité de la base elle-même.

Le temps m'a malheureusement manqué pour approfondir davantage cette action de l'acide carbonique sur la cinchonicine; mais il y a certainement là une combinaison définie possible à isoler, et à déterminer d'une manière précise.

Réactions des solutions aqueuses. — Quoique la cinchonicine soit peu soluble dans l'eau, elle l'est cependant assez, comme je l'ai déjà dit plus haut, pour communiquer à ce véhicule une réaction nettement alcaline au tournesol et donner, avec certains réactifs, des caractères constants.

L'acide picrique et les picrates alcalins déterminent un précipité blanc jaunâtre très abondant, soluble à chaud, et se déposant à nouveau par refroidissement; ce précipité est soluble dans l'ammoniaque.

L'eau bromée, l'eau iodée y déterminent des précipités rougeâtres, l'eau de chlore ou la liqueur de Labarraque un précipité blanc, solubles à chaud, se déposant par le refroidissement, et solubles dans l'ammoniaque.

Le chlorure d'or détermine un trouble laiteux passant au jaune; les réactifs de Nessler, de Valser, donnent un trouble laiteux.

La potasse et la soude y produisent un précipité blanc, soluble dans l'ammoniaque.

On voit ainsi que l'ammoniaque, comme l'avait déjà montré M. Hesse, augmente beaucoup la solubilité de la cinchonicine dans l'eau.

Les carbonates alcalins n'y produisent pas de précipité.

Le bichlorure de mercure donne un précipité blanc abondant, soluble à chaud et se déposant par le refroidissement.

La cinchonicine, comme la plupart des alcalis organiques, est sans action sur la phénolphtaléine, ce qui m'a permis, comme on le verra plus loin, de doser directement, au moyen de cet indicateur, les acides combinés dans les sels de cet alcaloïde, par une solution alcaline titrée.

Réactions des solutions salines. — Les sels de cinchonicine dissous dans l'eau précipitent, comme je l'ai déjà dit, par le carbonate de soude; le précipité se dissout à froid si l'on fait passer un courant d'acide carbonique dans la liqueur; les bicarbonates alcalins ne produisent pas de précipité.

La liqueur de Labarraque donne un précipité blanc qui ne se colore pas par addition d'ammoniaque; cette réaction a été donnée comme caractéristique par M. Hesse, pour distinguer la cinchonicine des sels de cinchonine et de cinchonidine, qui ne se troublent pas dans ces conditions. Le chlorure de platine détermine un précipité jaune orangé, soluble à chaud dans l'acide chlorhydrique. L'acide picrique et les picrates alcalins donnent un précipité jaune clair très abondant, se transformant en une masse dure amorphe, insoluble dans l'alcool froid, peu soluble dans ce liquide chaud, soluble dans un mélange de benzine et d'alcool. A la longue, ce précipité semble devenir cristallin.

Le sulfocyanate de potasse, le bichlorure de mercure,

le chlorure d'or, déterminent également des précipités laiteux se transformant au bout de peu de temps en huiles résineuses.

Toutes ces dernières réactions ont été données par M. Hesse. Le produit que j'ai eu entre les mains correspond donc bien à celui qu'il a étudié.

III.

CINCHONICINE PROVENANT DE LA CINCHONIDINE.

Les produits que l'on a obtenus par la transformation isomérique de la cinchonine (MM. Jungfleisch et Léger, Hesse et autres) sous diverses influences, sous celle des acides notamment, sont différents de ceux fournis dans les mêmes conditions par la cinchonidine. Il est dès lors permis de se demander si l'identité, admise jusqu'ici pour la cinchonicine provenant de ces deux origines, ne peut pas résulter de l'impureté des produits ayant fait l'objet des comparaisons antérieures. Cette question présentant un certain intérêt au point de vue des relations qui peuvent exister entre les deux alcaloïdes naturels, j'ai cherché à la résoudre en préparant la cinchonicine avec la cinchonidine et en la comparant au produit fourni par la cinchonine.

La préparation est menée d'une manière identique à celle que je viens de décrire. Il a été converti 300^{gr} de sulfate de cinchonidine en trois opérations successives, de sorte que les quantités que j'ai eues entre les mains ont amplement suffi à la comparaison.

Cristallisation. — L'aspect des cristaux de cette provenance est identique à celui des cristaux obtenus avec la cinchonine; pas plus que ces derniers, ils n'ont pu être définis à cause de leur extrême altérabilité.

Action sur la lumière polarisée. — La mesure du pouvoir rotatoire était de première importance, la cinchonidine étant lévogyre. Les chiffres obtenus en opérant exac-

tement comme il a été fait pour la base provenant de la cinchonine montrent, comme le prouvent les expériences qui suivent, que, quelle que soit son origine, le produit obtenu est dextrogyre.

1° Base en solution dans l'alcool absolu à 1 pour 100 :

A. *Base provenant de la cinchonine.*

	Température.	
I..........	14°	$[\alpha]_D = +57°,60$
II..........	14°	$[\alpha]_D = +57°,90$

B. *Base provenant de la cinchonidine.*

	Température.	
I..........	13°5	$[\alpha]_D = +57°,50$
II..........	13	$[\alpha]_D = +58°$

2° Base en solution aqueuse à 1 pour 100, + 2 HCl.

A. *Provenant de la cinchonine.*

$[\alpha]_D = +37°,81.$

B. *Provenant de la cinchonidine.*

$[\alpha]_D = +38°,5.$

3° Base en solution aqueuse à 1 pour 100, + 4 HCl.

A. *Provenant de la cinchonine.*

I..................... $[\alpha]_D = +35°,63$
II..................... $[\alpha]_D = +35°,52$

B. *Provenant de la cinchonidine.*

I..................... $[\alpha]_D = +34°,79$
II..................... $[\alpha]_D = +34°,5$

M. Howard a déjà montré cette identité d'action de la cinchonicine des deux provenances sur la lumière polarisée. Il a trouvé :

Base provenant de la cinchonine... $[\alpha]_D = +48°$
» cinchonidine. $[\alpha]_D = +48°,4$

M. Hesse, reprenant ces expériences comparatives et les répétant sous diverses formes, est arrivé au même résultat.

Il était dès lors intéressant de recommencer cette étude sur la base cristallisée.

L'expérience me conduit, comme on le voit, à une conclusion semblable avec, cependant, des chiffres plus forts, ce qui prouve que les impuretés qui accompagnent la cinchonicine dans sa formation sont de même nature, quelle que soit la provenance.

Ces chiffres m'ont, de plus, fait reprendre une théorie anciennement émise par M. Howard : l'auteur avait pensé que le pouvoir rotatoire de la cinchonicine devait être la moyenne arithmétique entre ceux des deux bases naturelles. Cette conception fut détruite plus tard par les résultats des mesures directes.

Les nombres trouvés dans mes expériences tendent, au contraire, à confirmer cette théorie; en effet, la moyenne arithmétique des pouvoirs rotatoires des deux bases naturelles en solutions alcooliques (1) est, d'après M. Hesse, $+56°$, nombre très voisin des chiffres obtenus par moi, dont la moyenne est $[\alpha]_D = +57°,75$.

D'autre part, l'expérience répétée sur l'oxalate de cinchonicine conduit à une conclusion semblable. En effet, la déviation du plan de la polarisation a été mesurée sur des solutions d'oxalate dans l'eau, comme on le verra plus loin à propos de ce sel; cette déviation, rapportée par le calcul à l'alcaloïde libre, m'a donné :

Sel provenant de la cinchonine...	$[\alpha]_D = +37°,24$ (2)
Sel provenant de la cinchonidine.	$[\alpha]_D = +35°,19$

(1)

Cinchonine........	$+225°,96$
Cinchonidine.......	$-113°,53$
	$112°,43 : 2 = +56°,215$

(2) Résultat trop fort à cause de la basicité de l'échantillon, comme on le verra plus loin.

M. Hesse a fait l'expérience semblable sur les oxalates des bases naturelles et a trouvé pour moyenne arithmétique $+33°,54$. La mesure directe lui a donné $+29°,11$. Les chiffres que j'ai trouvés sont, comme on le voit, très voisins de ceux qui avaient été calculés par M. Hesse et semblent justifier par conséquent l'ancienne hypothèse de M. Howard.

Point de fusion. — Des points de fusion ont été pris, comme pour la base provenant de la cinchonine, sur des échantillons nombreux, de préparations différentes, etc. Le même chiffre de 49°-50° a toujours été obtenu.

Les réactions chimiques sont les mêmes.

Enfin, les sels préparés avec les produits des deux origines sont identiques : je donnerai plus loin les expériences comparatives que j'ai faites à ce sujet, en traitant l'histoire de chaque dérivé en particulier.

L'identité admise jusqu'à ce jour pour la cinchonicine des deux provenances est donc entièrement justifiée par mes expériences. Ce fait était d'autant plus intéressant à vérifier que, comme je l'ai dit plus haut, en dehors de ce cas unique, la cinchonine et la cinchonidine n'ont donné jusqu'ici aucun dérivé isomérique commun.

DEUXIÈME PARTIE.

DÉRIVÉS DE LA CINCHONICINE.

Avant de commencer l'histoire de chacun des dérivés que j'ai étudiés, je dirai quelques mots sur les méthodes de préparation et d'analyse, ainsi que sur les propriétés générales de ces composés.

Les sels basiques de cinchonicine sont neutres au tournesol; au contraire, les combinaisons, dans lesquelles les

deux basicités de l'alcaloïde sont satisfaites, sont douées d'une réaction acide.

Les sels de cinchonicine sont caractérisés par une extrême solubilité dans l'eau et dans la plupart des dissolvants. C'est à cette extrême solubilité qu'est due la difficulté de les obtenir pour la plupart à l'état cristallisé. Les solutions de sulfates, de chlorhydrate basique, succinate basique, tartrate basique, benzoate, peuvent être concentrées jusqu'à l'état de sirop le plus épais et se transformer en vernis sans cristalliser. Les solutions de chlorhydrate neutre, d'azotate neutre, de succinate neutre, se transforment en masses cristallines quand elles sont arrivées à la limite de la fluidité. L'oxalate neutre ne se forme pas en solution aqueuse; c'est toujours le sel basique qui se dépose, même dans les liqueurs contenant un excès d'acide.

On ne peut pas dire d'une manière générale que les sels basiques soient plus solubles que les neutres ou réciproquement; ainsi, l'acide oxalique et l'acide succinique, tous deux bibasiques, donnent le premier un sel basique, le second un sel neutre cristallisés.

Les quelques sels faciles à préparer, comme l'azotate basique, le tartrate neutre, l'oxalate basique, l'iodhydrate, ont des courbes de solubilité très rapides; solubles presque en toutes proportions dans l'eau bouillante, la solubilité devient presque nulle à la température de 15° à 20°. Il en est de même pour les combinaisons plus complexes comme le chlorozincate, le chlorocadmiate de cinchonicine et le chlorozincate de méthylcinchonicine que j'ai préparés. C'est pourquoi les belles cristallisations sont très difficiles à obtenir, d'autant plus que ces sels ont la propriété de rester en sursaturation; aussi, comme dans tous les cas semblables, dès que la cristallisation commence à se manifester, elle se continue avec une rapidité telle que l'on n'obtient la plupart du temps que des cristaux enchevêtrés, des mâcles très complexes ou des feutrages si épais, que

l'individu cristallin n'en peut être isolé. C'est là la raison pour laquelle je ne suis arrivé à préparer que deux sels, l'azotate basique et le chlorozincate, dont les constantes cristallographiques aient pu être déterminées.

Les sels des dérivés alcoylés que j'ai obtenus, par cristallisation dans l'éther, présentent des propriétés semblables. Deux d'entre eux se déposent très régulièrement en belles petites aiguilles réfringentes, tandis que deux autres, les iodométhylate et iodoéthylate, s'y précipitent peu après leur formation, tellement rapidement, qu'on n'obtient qu'une poudre à peu près amorphe.

Les préparations de ces sels sont des plus simples.

Pour les uns, on met en présence l'acide et la base, en proportions voulues, au sein d'un dissolvant qui, le plus souvent, est l'eau. Pour les autres, les dérivés alcoylés, on ajoute à la solution éthérée sèche un excès de l'éther que l'on veut combiner.

J'ai cherché à répéter pour le bromhydrate et le chlorhydrate la préparation par double décomposition employée par M. Hesse, entre l'oxalate de cinchonicine et l'iodure de potassium, tous deux en solutions aqueuses; mais cette réaction, qui donne un si bon résultat dans l'expérience de l'auteur, ne m'en a donné aucun dans ces cas nouveaux; le bromure, le chlorure de potassium ne produisent pas les chlorhydrates et bromhydrates cherchés; ou plutôt les sels se forment sans doute, mais ils sont trop solubles dans l'eau ou dans les solutions de bromure et chlorure de potassium pour se déposer dans ces conditions. J'ai également employé dans ce but le chlorure de calcium; ses solutions, même sirupeuses, n'ont pas donné la réaction.

L'analyse de ces sels a été effectuée par divers procédés.

Tout d'abord, l'eau de cristallisation a été évaluée par

perte de poids à l'étuve à 105°-110° pour ceux de ces produits qu'une telle chaleur n'altère pas; pour les autres on a effectué le dosage dans le vide sec, ou simplement en tenant compte de la proportion d'eau dans le calcul, après le dosage de l'acide.

Pour les composés alcoylés, le chlore, le brome, l'iode ont été dosés pondéralement à l'état de sel d'argent, ainsi que pour les composés chloro-métalliques; dans l'un de ceux-ci, le métal a fait également l'objet d'un dosage.

Pour les sels simples résultant de l'action de la base sur un acide, celui-ci a été dosé volumétriquement par une solution titrée de potasse, en se servant pour indicateur de la phtaléine du phénol qui, comme nous l'avons déjà vu, est sans action sur l'alcaloïde. Ces titrages se font en solutions alcooliques, pour que la base organique reste en dissolution après sa mise en liberté.

Enfin, j'ai également fait la combustion de l'oxalate.

I.

SELS.

1. Oxalate basique de cinchonicine.

$$(C^{19}H^{22}Az^2O)^2C^2H^2O^4 + 4H^2O = 750.$$

Ce corps a été décrit par M. Howard et a servi à M. Hesse pour purifier la base, comme nous l'avons déjà vu; le sel que j'ai eu entre les mains possède l'ensemble des propriétés que lui ont attribuées ces auteurs.

Comme eux, j'ai examiné si ces propriétés restaient identiques selon que le sel était préparé avec la base provenant de la cinchonine ou de la cinchonidine.

A cet effet, sur des échantillons de provenances différentes, j'ai d'abord dosé l'eau de cristallisation, par dessiccation à l'étuve à 100°-110°, du sel séché à l'air.

A. *Oxalate provenant de la cinchonine.*

	I.	II.
Matière	0,5359	0,3369
Perte de poids	0,0541	0,0323

soit, en centièmes :

Eau	10,09	9,59

B. *Oxalate provenant de la cinchonidine.*

	I.	II.
Matière	0,5046	0,5553
Perte de poids	0,0525	0,0568

soit, en centièmes :

Eau	10,44	10,23

Calculé, pour $4H^2O$: Eau, 9,60 pour 100.

Cette détermination confirme en même temps les expériences de M. Hesse contre celles de M. Howard qui attribuait à ce composé $7H^2O$.

J'ai ensuite comparé les pouvoirs rotatoires de ces sels d'origine différente. A cet effet, $0^{gr},3$ d'oxalate desséché à poids constant, à 100°, ont été dissous dans l'eau tiède; on laisse prendre la température ambiante, et l'on complète le volume à 30^{cc}.

Examinées à 13°, $l = 2$, ces solutions m'ont donné [1] :

1° *Oxalate provenant de la cinchonine.*

$$[\alpha]_D = +32°,29.$$

[1] M. Howard a trouvé pour l'oxalate en solutions acides :

Provenant de la cinchonine $[\alpha]_D$	+18°
» de la cinchonidine $[\alpha]_D$	+17,9

et M. Hesse, pour le même sel $+ 3H^2O$, en solutions aqueuses :

Provenant de la cinchonine $[\alpha]_D$	+22°,75
» de la cinchonidine $[\alpha]_D$	+22,65 +22,50

2° *Oxalate provenant de la cinchonidine.*

$$[\alpha]_D = + 30°,51.$$

Ces chiffres, rapportés par le calcul à l'alcaloïde contenu dans l'oxalate, donnent respectivement :

$$1° \ [\alpha]_D = + 37°,24;$$
$$2° \ [\alpha]_D = + 35°,19,$$

comme je l'ai déjà dit antérieurement.

Il n'y a donc pas à douter que ces corps soient identiques. La petite différence de déviation obtenue est facilement explicable, si l'on se rappelle qu'à peu près tous les sels d'alcaloïdes de ce genre sont en quelque sorte en dissociation dans leurs solutions, et qu'en se déposant ils tendent toujours à entraîner plus de base, si bien qu'après quelques cristallisations, les eaux-mères deviennent nettement acides, tandis que le sel déposé est de plus en plus riche en alcali ; dans l'expérience précédente, il a donc suffi que l'oxalate provenant de la cinchonine ait subi quelques cristallisations de plus que l'échantillon auquel il était comparé, pour que son action sur la lumière polarisée en ait été augmentée en proportion de l'excédent de base qu'il avait fixé.

A l'appui de ce raisonnement, j'ai, du reste, fait un essai acidimétrique sur une seconde portion de l'échantillon dont j'avais pris le pouvoir rotatoire, et j'ai trouvé qu'il contenait 12 pour 100 d'acide oxalique seulement, au lieu de 13,27 pour 100, comme le prévoit la théorie pour le sel anhydre.

Enfin, j'ai fait la combustion de l'oxalate, et les chiffres trouvés, quoiqu'un peu forts pour le carbone, par la raison que je viens de donner, m'ont amené à la formule $(C^{19}H^{22}Az^{2}O)^{2}C^{2}H^{2}O^{4}$, en opérant sur le sel anhydre (1) :

(1) Ce composé n'avait pas, à ma connaissance, été brûlé antérieurement.

	Trouvé. I.	Trouvé. II.	Calculé.
Carbone.........	71,06	71,64	70,79
Hydrogène.......	6,81	6,80	6,78

Ces considérations permettent de conclure à l'identité absolue de l'oxalate de cinchonicine des deux provenances, et lui fixent la formule totale précédemment énoncée, qui ne diffère de celle adoptée antérieurement que par l'exposant attribué au carbone de la base.

Ce sel cristallise en houppes soyeuses ressemblant à de l'amiante; il est soluble presque en toutes proportions dans l'eau bouillante et l'est très peu à froid. A 14°, ce véhicule n'en dissout que 1,5 pour 100. En effet, 50^{cc} d'eau-mère, d'une cristallisation d'oxalate pur, évaporés au bain-marie dans une capsule de platine, ont laissé un résidu qui, séché à 100°, pesait $0^{gr},672$. Il faut donc, à 14°, 67 parties d'eau pour dissoudre 1 partie du sel hydraté. D'après M. Hesse, il faut 80 parties à 16°. Ce sel est soluble dans l'alcool et le chloroforme.

Quand on le laisse humide à l'action de l'air, il ne tarde pas à se colorer et à se résinifier par places; ainsi, dans une cristallisation de ce sel, les parties qui se déposent sur les parois du vase, au-dessus du niveau de la liqueur, deviennent rapidement brunes. On évite presque entièrement cette altération en recouvrant la capsule ou le cristallisoir contenant la solution, encore chaude, par une plaque de verre ou même par une feuille de papier bien ajustée sur les bords; de cette façon, l'air, ne se renouvelant pas, l'oxydation n'a pas lieu. Du reste, le plus on approche de la pureté, le moins cette altération se fait sentir.

J'ai essayé aussi de préparer l'*oxalate neutre de cinchonicine* en ajoutant une molécule d'acide oxalique à l'oxalate basique en solution aqueuse et en laissant la dissolu-

tion se concentrer lentement à l'air libre. Lorsque la liqueur est parvenue à l'état de sirop épais, il se forme des houppes cristallines. Je les ai séparées de leur eau-mère par essorage, suivi d'un lavage rapide avec quelques gouttes d'eau. Par dessiccation à l'air, dans des doubles de papier, il m'est resté une poudre incolore que j'ai soumise à un essai acidimétrique, en présence de la phénolphtaléine. L'analyse m'a donné :

Matière	0,2953
$C^2H^2O^4$ trouvé	0,037

soit, en centièmes :

Acide oxalique	12,52 p. 100

Or, la théorie prévoit, pour le sel neutre, 23,43 pour 100 d'acide, tandis que l'oxalate basique, avec ses quatre molécules d'eau, en contient 12 pour 100. C'est donc ce dernier sel qui se dépose, même dans les solutions acides, et le sel neutre ne se forme pas dans ces conditions.

Des essais analogues, faits en mettant en présence l'oxalate basique et l'acide oxalique en quantités voulues dans l'acétone ou le chloroforme, ne m'ont donné aucun résultat.

2. Tartrate neutre de cinchonicine.

$$C^{19}H^{22}Az^2O.C^4H^6O^6 + H^2O = 462.$$

Ce sel a été obtenu par M. Howard en croûtes composées de prismes courts renfermant une molécule d'eau de cristallisation ; il l'a préparé avec la base des deux origines et a trouvé dans les deux cas le même résultat à l'analyse.

Le produit que j'ai préparé a une composition et des propriétés semblables à celui de cet auteur ; toutefois, les

chiffres trouvés par moi attribuent au carbone de la base l'exposant C^{19}.

Préparation. — $2^{gr},15$ de cinchonicine cristallisée, et $1^{gr},10$ d'acide tartrique, sont dissous ensemble dans 10^{cc} d'eau à la température du bain-marie; par refroidissement, le sel cristallise. On obtient ainsi $3^{gr},15$ de tartrate, qu'une seconde cristallisation dans trois fois leur poids d'eau chaude déposera tout à fait purs.

Analyse. — L'eau de cristallisation a été dosée, par perte de poids à l'étuve, à 105°-110° :

	I.	II.	Calculé.
Matière.................	0,5218	0,4120	»
Perte....................	0,0234	0,0181	»

soit, en centièmes :

Eau.....................	4,48	4,39	3,89

L'acide tartrique a été dosé par l'acidimétrie au moyen d'une solution de potasse titrée et avec la phénolphtaléine pour indicateur. L'essai a été fait en liqueur alcoolique sur le sel desséché, après le dosage de l'eau :

	I.	II.	Calculé sur le sel anhydre.
Matière sèche...........	0,4984	0,3939	»
Acide tartrique trouvé....	0,1688	0,1329	»

soit, en centièmes :

Acide tartrique.............	33,86	33,73	33,78

L'analyse lui attribue donc la formule ci-dessus donnée.

Propriétés. — Le tartrate neutre de cinchonicine cristallise en petites aiguilles fines, blanches, se réunissant concentriquement en petites houppes. Il est très soluble dans l'eau chaude, peu soluble dans l'eau froide.

Il dévie à droite le plan de polarisation de la lumière; mesuré en solutions aqueuses, à 1 pour 100, sur le sel desséché, le pouvoir rotatoire est

$$[\alpha]_D = +36°,61.$$

J'ai également essayé de préparer le *tartrate basique* dans les mêmes conditions, en mettant $1^{gr},7$ de cinchonicine et $0^{gr},43$ d'acide en solution dans 10^{cc} d'eau tiède; mais le mélange s'est concentré jusqu'à la consistance de sirop épais et s'est enfin transformé en une résine d'un jaune pâle, sans donner trace de cristallisation.

3. Azotate basique de cinchonicine.

$$C^{19}H^{22}Az^2O . AzO^3H = 357.$$

Préparation. — Ce sel se prépare en ajoutant à une molécule de base cristallisée une molécule d'acide. J'ai additionné, par exemple, $4^{gr},85$ de cinchonicine cristallisée de $1^{gr},03$ d'acide azotique. A cet effet, on place les cristaux dans une capsule ou un petit cristallisoir et l'on arrose de $16^{cc},3$ d'une solution normale d'acide. On chauffe au bain-marie jusqu'à dissolution complète. Ce sel cristallise si facilement qu'il commence souvent à se déposer avant même que la base soit entièrement dissoute; dans ce cas, on obtient une cristallisation troublée. Pour obtenir de beaux cristaux, il faut bien s'assurer que la dissolution est complète avant d'abandonner au refroidissement; le sel se dépose alors très régulièrement. Si l'on reprend ce premier dépôt par 25^{cc} d'eau chaude, on obtient, par refroidissement, des cristaux plus purs et mieux définis.

Les cristaux sont séchés à l'air dans des doubles de papier, ou même à l'étuve.

J'ai préparé ce sel en partant de la cinchonicine des deux provenances; les résultats sont identiques.

Analyse. — Ce sel, chauffé à $110°$, ne perd pas de poids; il est donc anhydre.

J'ai dosé l'acide nitrique par l'acidimétrie avec la phénolphtaléine pour indicateur et une solution titrée de potasse, le sel étant dissout dans environ 100^{cc} d'alcool fort à la température du bain-marie.

	I.	II.	Calculé.
Matière	0,3600	0,4581	»
AzO^3H trouvé	0,065	0,082	»

soit, en centièmes :

Acide azotique	18,05	17,90	17,64

Ce sel répond donc bien à la formule donnée.

Propriétés. — Ce sel cristallise avec une grande facilité en donnant des prismes souvent groupés, mais qu'on peut facilement obtenir isolés. Très soluble dans l'eau chaude, il est doué d'une courbe de solubilité diminuant rapidement avec la température.

Il est soluble dans l'alcool.

Il est dextrogyre; son pouvoir rotatoire spécifique mesuré en solution aqueuse à 1 pour 100, à la température de 19°, est

$$[\alpha]_D = +29°,58.$$

Cette mesure, rapportée par le calcul à l'alcaloïde renfermée dans 0gr,3 d'azotate basique, donne

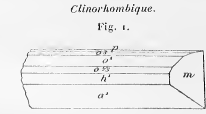
$$[\alpha]_D = +35°,92.$$

Ce sel fond à 160° en s'altérant profondément; le liquide provenant de la fusion est rouge foncé.

M. Wyrouboff a pu mesurer les constantes cristallographiques de ce corps dont les cristaux ont une régularité plus apparente que réelle.

Clinorhombique.

Fig. 1.



Les cristaux, à faces un peu courbes, ne se prêtent pas à des mesures très précises. Les valeurs données sont donc approximatives. Il n'y a cependant pas de doute sur la symétrie qui est clinorhombique.

Faces observées : $h^1(100)$, $p(001)$, $m(110)$, $o^1(101)$, $a^1(\bar{1}01)$, $o^{\frac{1}{3}}(301)$, $o^3(103)$.

$$a : b : c = 1,2380 : 1 : 1,2454,$$
$$\gamma = 94°2'.$$

Angles.	Calculés.	Mesurés.
mm ($1\bar{1}0$ 110)......	° ' »	° ' * 78. 0
mh^1 (110 100)......	129. 0	129. 6
ph^1 (001 100)......	»	* 94. 2
a^1p ($\bar{1}01$ 001)......	»	*132.48
a^1h^1 ($\bar{1}01$ 001)......	133.10	»
a^1m ($\bar{1}01$ $\bar{1}10$)......	115.30	115.22
o^1h^1 (101 100)......	137.11	137.16
o^1p (101 001)......	136.51	»
o^3p (103 001)......	151.54	»
$o^{\frac{1}{3}}p$ (301 001)......	111.56	»
$o^3o^{\frac{1}{3}}$ (103 301)......	130. 2	130. 0

Les cristaux peu transparents ne se prêtent à aucune mesure optique précise. On voit seulement que le plan des axes est perpendiculaire et la bissectrice aiguë parallèle au plan de symétrie. La dispersion est considérable; la biréfringence très forte.

4. Azotate neutre de cinchonicine.

$$C^{19}H^{22}Az^2O.2AzO^3H + H^2O = 438.$$

Préparation. — Ce sel se prépare comme le précédent, en dissolvant $1^{gr},13$ de base dans $0^{gr},48$ d'acide nitrique, soit $7^{cc},6$ d'une solution normale; la dissolution s'opère au bain-marie dans une petite capsule. On laisse le liquide s'évaporer lentement à l'air, ou mieux sous la cloche à acide sulfurique; après une dizaine de jours, le sirop concentré qui reste se transforme en une masse d'aiguilles soyeuses partant d'un centre commun. On transporte, avec une spatule métallique, ce feutrage cristallisé sur une plaque de porcelaine non vernissée, on l'aplatit un peu et on l'abandonne ainsi à l'air libre pendant deux ou trois

jours. Le sirop retenu passe par capillarité dans la porcelaine et, après ce temps, la masse cristallisée est sèche.

Analyse. — Je n'ai dosé uniquement que l'acide nitrique, calculant l'eau d'après la quantité d'acide trouvé, car, dans un dosage direct de l'eau, une partie de l'acide serait entraînée avec celle-ci.

J'ai eu recours à l'acidimétrie, comme dans les cas précédents.

	I.	II.	Calculé.
Matière	0,2820	0,2415	»
AzO^3H trouvé	0,080	0,069	»

soit, en centièmes :

Acide azotique	28,36	28,57	28,76

L'analyse conduit donc à donner à ce corps la formule précédemment indiquée.

Propriétés. — L'azotate neutre de cinchonicine cristallise en longues aiguilles fines et soyeuses, et douées d'une belle couleur jaune qui semble ne pas être due à une impureté, mais à l'essence même du sel. En effet, la solution alcoolique de ce corps est elle-même d'un beau jaune et, lorsqu'on titre l'acide dans une semblable solution, celle-ci devient subitement incolore. Vient-on à lire à ce moment, sur la burette, le nombre de centimètres cubes employés pour effectuer cette décoloration, on voit que celle-ci se fait lorsque la première molécule d'acide nitrique est saturée et qu'il ne reste plus dans la liqueur que l'azotate basique de cinchonicine, incolore. Ainsi, dans les titrages précédents, j'ai employé une solution de potasse dont $13^{cc},5$ neutralisaient 10^{cc} d'acide décinormal, soit $0^{gr},063$ d'AzO^3H; il m'en a fallu $17^{cc},15$ dans l'essai I pour obtenir le virage de la phtaléine; mais la teinte jaune du liquide avait disparu subitement lorsque le volume de la potasse employée avait atteint 8^{cc} environ. Le calcul donne $8^{cc},7$ pour neutraliser la première molécule d'acide dans cet essai.

L'azotate neutre de cinchonicine est extrêmement soluble dans l'eau.

5. Iodhydrate basique de cinchonicine.

Ce sel a été décrit et analysé par M. Hesse.

Cet auteur l'obtint par double décomposition des solutions d'oxalate de cinchonicine et d'iodure de potassium.

J'ai répété l'expérience, qui se produit le plus aisément. Que l'oxalate employé provienne de la cinchonine ou de la cinchonidine, la réaction a lieu d'une manière identique.

6. Chlorhydrate de cinchonicine.

Je n'ai pu obtenir ce sel d'une manière satisfaisante pour l'analyser.

Si l'on dissout une molécule de base dans une molécule d'acide en solution normale, on n'obtient, par évaporation à l'air libre, qu'une résine.

Si l'on répète l'opération avec 2HCl, le résidu sirupeux de la concentration se transforme, au bout d'un certain temps, en un magma cristallin. Le sel neutre semble donc se former dans ces conditions. Pourtant ces cristaux, séchés sur la porcelaine non vernissée, restent gluants. Ils ne peuvent être lavés à l'eau, car la plus petite quantité de ce liquide les dissout. L'acétone et l'alcool les dissolvent également.

J'ai aussi fait passer un courant d'acide chlorhydrique gazeux, soigneusement desséché par le passage dans l'acide sulfurique et sur le chlorure de calcium, dans des solutions éthérées et acétoniques anhydres de la base. Il se forme un abondant précipité blanc, mais qui ne tarde pas à se transformer en une masse visqueuse. Ce dépôt, séché dans le vide sec et repris par divers dissolvants, tels que l'eau, l'alcool absolu, l'alcool absolu éthéré, l'acétone, s'est toujours déposé de ces solutions à l'état sirupeux.

Enfin j'ai dit plus haut que la double décomposition de l'oxalate de cinchonicine avec les chlorures alcalins ou alcalino-terreux ne m'a pas donné de meilleur résultat.

7. Succinate neutre de cinchonicine.

$C^{19}H^{22}Az^2O.C^4H^6O^4 + H^2O = 430.$

Préparation. — Ce sel s'obtient en mettant en présence au sein de l'eau une molécule de base et une molécule d'acide; on dissout à la chaleur du bain-marie. La solution est concentrée sur l'acide sulfurique et, quand elle est devenue très épaisse, exposée à l'air libre; peu à peu, le sirop se transforme presque intégralement en une masse de petits cristaux incolores.

J'ai inutilement essayé de reprendre ces cristaux par l'eau pour obtenir une cristallisation plus belle; celle-ci ne se manifeste que lorsque la liqueur est à un état de concentration telle qu'elle est à peine fluide. Ces cristaux s'essorent du reste bien du sirop qui les baigne, si on les applique sur une plaque de porcelaine non vernissée.

J'ai fait cette préparation d'abord avec $1^{gr},3$ de cinchonicine provenant de la cinchonine et $0^{gr},52$ d'acide succinique, le mélange étant dissout dans 10^{cc} d'eau, puis avec $1^{gr},10$ de base dérivant de la cinchonidine et $0^{gr},44$ d'acide, reprenant par 4^{cc} d'eau seulement, au bain-marie. Les deux préparations m'ont donné un produit identique.

Analyse. — L'acide succinique a été dosé volumétriquement en liqueur alcoolique par une solution titrée de potasse; l'analyse est faite directement sur le sel cristallisé, en tenant compte de l'eau de cristallisation dans le calcul.

	Trouvé.		
	I.	II.	Calculé.
Matière employée..........	0,2562	0,2894	»
$C^4H^6O^4$....................	0,070	0,079	»
soit, en centièmes :			
Acide succinique...........	27,32	27,29	27,44

Un dosage d'eau par perte de poids à l'étuve a été tenté ensuite; mais le corps fond en s'altérant un peu au delà de 100°; néanmoins, le résultat obtenu permet, en tenant compte de l'altération produite, de constater l'exactitude des données de l'essai acidimétrique.

		Calculé.
Matière employée............	0,3749	»
Perte à 105°.................	0,0207	»

soit, en centièmes :

Eau........................	5,52	4,18

Ce sel répond donc bien à la formule ci-dessus donnée.

Propriétés. — Ce corps cristallise en petits prismes courts, incolores dans leur eau-mère visqueuse, mais légèrement ambrés quand on les en a extraits. On ne peut, du reste, isoler le cristal, car en le séchant à l'air, le liquide sirupeux qui le baigne se prend lui-même en masse.

Par pulvérisation, la poudre obtenue est blanche.

Ce sel est très soluble dans l'eau et dans l'alcool.

Le *succinate basique* n'a pu être obtenu en opérant dans les mêmes conditions.

II.

SELS DOUBLES.

8. Chlorozincate de cinchonicine.

$$C^{19}H^{22}Az^2O.2HCl.ZnCl^2 + 2H^2O = 529.$$

Préparation. — Ce sel s'obtient aisément en dissolvant à chaud 6gr de base cristallisée dans une solution chlorhydrique de 3gr,5 de chlorure de zinc. La liqueur abandonne bientôt des cristaux en aiguilles transparentes et incolores.

Analyse. — L'eau se dose par perte de poids dans le vide sec ; à l'étuve, il se perd en effet de l'acide chlorhydrique entraîné par l'eau à 100°. Après 48 heures environ, la poudre abandonnée dans le vide ne varie plus de poids.

J'ai du reste contrôlé ce dosage en effectuant celui du

chlore et du zinc directement sur le sel hydraté et en tenant compte de l'eau dans le calcul.

	I.	II.	Calculé.
Matière	0,353	0,274	»
Perte dans le vide sec	0,024	0,019	»

soit, en centièmes :

Eau	6,78	6,93	6,67

Le chlore a été dosé en dissolvant le résidu du dosage de l'eau, ou même le sel hydraté, dans l'eau chaude très acidulée par l'acide nitrique et en précipitant à l'état de chlorure par l'azotate d'argent. Le liquide filtré sert au dosage du zinc.

A cet effet, on élimine l'excès d'argent en le précipitant par l'acide chlorhydrique et en séparant par le filtre ; on neutralise par le carbonate d'ammoniaque, on acidule à nouveau par quelques gouttes d'acide chlorhydrique et l'on ajoute de l'acétate d'ammoniaque. On fait enfin passer dans la solution acétique ainsi obtenue un courant d'hydrogène sulfuré. Le sulfure de zinc, soigneusement lavé à l'eau sulfhydrique, est oxydé par calcination en ajoutant de temps à autre une goutte d'acide nitrique, jusqu'à poids constant.

J'ai obtenu les résultats suivants :

A. *Dosage effectué sur le sel desséché :*

	Trouvé		Calculé pour le sel desséché.
	I.	II.	
Chlore pour 100	27,82	28,13	28,23
Zinc pour 100	13,05	13,28	12,92

B. *Dosage effectué sur le sel hydraté :*

	Trouvé		Calculé pour le sel hydraté.
	III.	IV.	
Chlore pour 100	26,49	26,37	26,34
Zinc pour 100	12,13	12,35	12,05

Ces diverses analyses permettent de donner au sel étudié la formule précédemment indiquée.

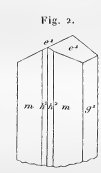
Propriétés. — Ce sel cristallise facilement en liqueur chlorhydrique et donne de belles aiguilles brillantes par refroidissement de la solution.

M. Wyrouboff en a déterminé les constantes cristallographiques.



Orthorhombique.

Fig. 2.



Les très petits cristaux donnent des images assez nettes; les faces de la zone mg^1 sont cependant légèrement striées.

Faces observées : g^1 (010) m (110) e^1 (011) h^2 (310)

$a : b : c = 0.5543 : 1 : 0.5505.$

Angles.	Calculés.	Mesurés.
mm (1$\bar{1}$0 110).......	122° 0′	»
mg^1 (110 010).......	»	*119. 0
h^2h^2 (3$\bar{1}$0 310).......	159. 4	»
mh^2 (110 310).......	161.28	161.36
e^1e^1 (0$\bar{1}$1 011).......	122.20	»
e^1g^1 (011 010).......	»	*118.50
e^1m (011 110).......	103.31	103.40

Le plan des axes optiques est parallèle à h^1 (100).

La bissectrice aiguë négative est perpendiculaire à p (001).

Axes assez écartés.

Biréfringence très forte.

9. Chlorocadmiate de cinchonicine.

$C^{19}H^{22}Az^2O, 2HCl.CdCl^2 + 2H^2O = 586.$

Préparation. — Ce sel se sépare en dissolvant 3gr,30 de base cristallisée et 2gr,3 de chlorure de cadmium anhydre dans environ 40cc d'eau tiède contenant un excès d'acide chlorhydrique. Par refroidissement, le sel cristallise en aiguilles brillantes. On décante l'eau-mère et l'on sèche dans des doubles de papier.

Analyse. — L'eau de cristallisation se dose par perte de poids dans le vide sec : après quarante-huit à soixante-douze heures environ, le poids reste constant.

	I.	II.	Calculé.
Matière	0,298	0,374	»
Matière sèche	0,279	0,349	»
Perte de poids	0,019	0,025	»

soit, en centièmes :

Eau	6,5	6,68	6,14

Le chlore a été dosé sur la substance sèche en dissolvant le résidu de l'opération précédente dans l'eau chaude fortement acidulée par l'acide nitrique et en précipitant par le nitrate d'argent.

	I.	II.	Calculé sur le sel sec.
Matière	0,279	0,349	»
AgCl	0,294	0,368	»

soit, en centièmes :

Chlore	25,80	26,07	25,81

L'analyse confirme donc la formule énoncée.

Le dosage du cadmium n'a pas été effectué dans ce corps, car tous les procédés usuels sont en défaut dans les combinaisons de ce genre.

Propriétés. — Le chlorocadmiate de cinchonicine cristallise en prismes allongés en aiguilles, souvent groupés concentriquement, incolores et brillants. Il est soluble

dans l'eau, surtout à chaud. Il ne cristallise bien qu'en liqueur chargée d'un assez grand excès d'acide.

III.

DÉRIVÉS ALCOYLÉS.

10. Chlorométhylate de cinchonicine.

$C^{19}H^{22}Az^2O.CH^3Cl = 344,5.$

Préparation. — Ce sel se prépare en ajoutant à la solution éthérée sèche de la base un excès de chlorure de méthyle. La solution éthérée sèche, provenant de la mise en liberté de la base après purification à l'état d'oxalate, est employée avec avantage. Au bout de peu de temps, le mélange se trouble, et il se dépose bientôt une abondante cristallisation que l'on recueille après quarante-huit heures. On sèche les cristaux à l'air entre des doubles de papier, après les avoir soigneusement égouttés et lavés d'éther anhydre, pour enlever les traces de base qui pourraient y adhérer.

Analyse. — Ce sel, chauffé à 110° à l'étuve, ne change pas de poids et reste inaltéré; il est donc anhydre.

Le chlore y a été dosé pondéralement à l'état de chlorure d'argent; cette méthode convient parfaitement au dosage des halogènes dans les composés de cette nature, à la condition d'opérer en solution très nitrique.

	I.	II.	Calculé.
Matière	0,110	0,140	»
AgCl	0,049	0,058	»
Cl trouvé	0,012	0,014	»
Cl calculé	0,0113	0,0144	»

soit, en centièmes :

Chlore	10,90	10,00	10,3

Le sel correspond donc bien à la formule énoncée.

L'écart assez considérable des résultats de mes deux

dosages provient, comme on peut s'en rendre compte par les chiffres, de la faible quantité de matière employée.

Propriétés. — Le chlorométhylate de cinchonicine cristallise en petites aiguilles incolores, brillantes et flexibles, ayant la propriété de se feutrer très facilement les unes dans les autres.

Ces cristaux fondent à 159° (corr.) en une huile incolore, ne reprenant pas l'aspect cristallin par le refroidissement. Ils sont solubles dans l'eau et dans l'alcool.

11. Chlorozincate de méthylcinchonicine.

$0^{gr},270$ du sel précédent, additionnés de $0^{gr},083$ de chlorure de zinc, et dissous dans l'acide chlorhydrique dilué et chaud, donnent, par refroidissement, des aiguilles cristallines très nettes.

Ce produit n'ayant pas été analysé, je me borne à signaler l'existence d'un chlorozincate cristallisé, dérivant du chlorométhylate de cinchonicine.

12. Iodométhylate de cinchonicine.

$C^{19}H^{22}Az^{2}O.CH^{3}I = 436.$

Préparation. — Ce sel se prépare comme le chlorométhylate, quoique d'une manière moins régulière.

En ajoutant de l'iodure de méthyle à une solution éthérée sèche de cinchonicine, il se forme tout de suite un précipité qui augmente peu à peu par le repos et se transforme bientôt en une résine colorée.

Si, au contraire, on ajoute une ou deux gouttes d'eau au mélange, il se forme immédiatement un précipité plus abondant qu'on recueille aussitôt sur un filtre et qu'on lave à l'éther sec. L'eau-mère abandonnée donne un nouveau dépôt qu'on reprend le lendemain. Ce précipité est séché tout de suite dans le vide sec; il donne ainsi une poudre amorphe peu colorée. Cette poudre, reprise par

l'eau, l'alcool méthylique, l'alcool ordinaire hydraté ou absolu, le chloroforme, donne des solutions très altérables ne tardant pas à se colorer et ne laissant déposer, par refroidissement ou concentration, que difficilement des cristaux toujours très colorés.

Analyse. — L'analyse est faite sur la poudre blanche obtenue en premier. Cette poudre ne s'altère pas à 110° et ne change pas de poids à cette température; elle est donc anhydre. Des essais, faits sur des cristaux séchés à l'air, montrent que ceux-ci le sont également.

L'iode a été dosé à l'état d'iodure d'argent :

	I.	II.	Calculé.
Matière	0,240	0,364	»
AgI	0,127	0,195	»

soit, en centièmes :

Iode	28,55	28,84	29,13

Ce sel répond donc à la formule énoncée.

Propriétés. — Ce corps est très altérable, surtout en solutions.

13. Bromo-éthylate de cinchonicine.

$C^{19}H^{22}Az^2O.C^2H^5Br = 403.$

Préparation. — Ce sel se prépare exactement comme le chlorométhylate de cinchonicine, en ajoutant à la solution éthérée sèche de base un léger excès de bromure d'éthyle. Il se dépose déjà des cristaux peu après le mélange et, au bout de quarante-huit heures, la cristallisation peut être considérée comme terminée.

Analyse. — L'analyse de ce produit se fait comme celle du chlorométhylate. Il a été trouvé anhydre comme ce dernier.

	I.	II.	Calculé.
Matière	0,124	0,112	»
AgBr	0,059	0,052	»
Br trouvé	0,025	0,022	»
Br calculé	0,024	0,022	»

soit, en centièmes :

Brome	20,16	19,64	19,75

Ce sel possède donc la formule énoncée.

Propriétés. — Ce corps est facilement soluble dans l'eau chaude ou froide. Il cristallise en petites aiguilles fines et soyeuses, se feutrant comme celles du chlorométhylate dont il a tout à fait l'aspect.

Son point de fusion est 153° (corr.).

14. Iodo-éthylate de cinchonicine.

$C^{19}H^{22}Az^{2}O.C^{2}H^{5}I = 450.$

Préparation. — On le prépare d'une manière identique à l'iodométhylate, en versant de l'iodure d'éthyle dans une solution éthérée sèche de base et en activant la formation du précipité par l'addition d'une ou deux gouttes d'eau.

Analyse. — La poudre obtenue est anhydre et inaltérable à 110°. L'iode y a été dosé comme dans l'iodométhylate.

Matière	0,251
AgI	0,133
I	0,071

Soit, en centièmes :

	Trouvé.	Calculé.
Iode	28,28	28,22

Le sel répond donc bien à la formule donnée ci-dessus.

Propriétés. — Ce sel n'a pu être obtenu que très irrégulièrement en cristaux du reste très colorés, et que je

n'ai pu parvenir à purifier. Ses solutions sont, en effet, encore plus altérables que celles de l'iodométhylate.

IV.

CINCHOTOXINE ET CINCHONICINE.

Le travail effectué en même temps que le mien par MM. von Miller et Rohde est trop important pour que je ne m'y arrête pas un instant. Aussi je donnerai ici l'exposé des résultats obtenus par eux afin de les comparer aux miens.

Le paragraphe qu'ils consacrent à la cinchonicine proprement dite est très court, par ce fait qu'après en avoir donné la préparation et quelques propriétés, ils croient pouvoir conclure à l'identité de ce produit avec la cinchotoxine et renvoient le lecteur au chapitre qui traite de ce composé qu'ils ont étudié en détail. Aussi ne m'occuperai-je que de ce dernier.

Ces auteurs ont, comme je l'ai dit au commencement de mon Mémoire, obtenu la cinchotoxine par l'action de l'acide acétique dilué sur la cinchonine à la température de l'ébullition du mélange pendant trente-deux à trente-quatre heures. Ils isolent le produit par les méthodes ordinaires et obtiennent les cristaux par concentration et refroidissement de la solution éthérée sèche. Ils purifient le produit par des cristallisations répétées dans l'éther sec.

Comme les cristaux obtenus par moi, ceux de la cinchotoxine sont altérables à l'air; aussi les auteurs conseillent-ils d'opérer rapidement les manipulations.

De même que la cinchonicine, la cinchotoxine est très soluble dans l'alcool, l'acétone, le chloroforme, la benzine et l'éther; à peine soluble dans l'éther de pétrole et la ligroïne bouillants. Elle se dépose à l'état huileux de tous les dissolvants, mais reprend l'aspect cristallin après un long repos.

Projetés dans l'eau, les cristaux se liquéfient en huile,

tandis qu'une petite portion se dissout. Si l'on ajoute à cette solution aqueuse un alcali, il se forme un précipité laiteux. La basicité de la cinchotoxine est telle qu'elle chasse l'ammoniaque de ses sels, surtout à l'ébullition, et se combine à l'acide carbonique; un courant de ce gaz permet d'en dissoudre dans l'eau une quantité beaucoup plus grande; quelques gouttes d'une solution diluée de soude précipitent une partie de la base dissoute dans ces conditions.

J'avais également été conduit, comme on l'a vu dans ce travail, à faire les mêmes expériences sur la cinchonicine; les résultats sont identiques.

Quelques sels de la cinchotoxine ont été préparés par ces auteurs; mais ils disent ne pas les avoir encore assez étudiés.

L'oxalate basique, le tartrate neutre cristallisent facilement, et semblent avoir le même aspect que les sels correspondants de cinchonicine.

Les sels des acides minéraux n'ont pu être préparés que très difficilement à cause de leur grande solubilité; néanmoins, ils se sont servis du chlorhydrate neutre pour faire faire des essais physiologiques; ses propriétés le rapprochent du sel mal défini que j'ai eu entre les mains.

Ils ont également préparé des sels doubles (avec le chlorure de zinc, le chlorure de platine et le bichlorure de mercure). L'analyse ni les propriétés de ces composés n'ont été données.

Je ne parlerai pas des autres dérivés décrits par ces auteurs, car je ne les avais pas obtenus lors de leur publication et n'ai pu les préparer depuis, comme je l'ai déjà dit.

Les faits communs enregistrés sont pourtant assez nombreux pour pouvoir comparer les résultats; et je dois dire que, comme MM. von Miller et Rohde, je serais porté à croire, par le grand nombre de propriétés identiques, que

cinchotoxine et *cinchonicine* ne sont qu'un. Pourtant, il est un fait sur lequel nos résultats diffèrent. Si ces auteurs trouvent pour les deux bases le même point de fusion de 58°-59°, la cinchonicine cristallisée obtenue par moi fond à 49°-50° et, fait sur lequel j'ai déjà insisté, jamais je n'ai obtenu un autre chiffre.

Dans cette comparaison, l'étude des pouvoirs rotatoires serait d'un grand secours; malheureusement, les auteurs n'ont rien publié sur ce point.

D'ailleurs, au sujet de ces comparaisons, je dois faire toutes réserves, puisque je n'ai jamais eu la cinchotoxine entre les mains. De plus, il ne rentre pas directement dans l'étude de la question qui m'a occupé, de savoir si la base décrite sous ce nom par MM. von Miller et Rohde est ou non identique avec la cinchonicine : c'est là un point dont la solution appartient à ces auteurs.

CONCLUSIONS.

Dans les travaux précédemment effectués sur la cinchonicine, on avait toujours obtenu ce composé dans un état résineux. On admettait même que, dans cette transformation moléculaire de la cinchonine, cet état vitreux, résinoïde du produit, jouait un rôle en plus de l'action propre de la chaleur.

Cette hypothèse est détruite par les résultats de mes expériences : j'ai obtenu l'isomère sous la forme cristallisée, prouvant par ce fait que la chaleur seule opère la transformation de l'alcaloïde naturel en sa variété optique.

J'ai donné dans tous ses détails la méthode de préparation permettant de l'isoler d'une manière régulière et à l'état de pureté. J'ai ainsi confirmé d'une façon certaine l'existence de la cinchonicine comme composé défini, l'état résineux dans lequel on l'avait toujours eue, et dû certainement à l'impureté du produit, pouvant laisser supposer

qu'on avait affaire à un mélange. De plus, la base obtenue par moi sous sa nouvelle forme possède les réactions et les propriétés générales qui lui ont été attribuées par Pasteur, M. Howard et M. Hesse ; elle est donc bien, sous un autre état, le composé décrit par ces auteurs.

La cinchonicine avait été obtenue non seulement par la transformation de la cinchonine, mais encore par celle de la cinchonidine. Il était dès lors intéressant de voir si la base cristallisée pouvait aussi être préparée indifférem-ment avec les deux alcaloïdes naturels. Mes expériences ont tranché affirmativement cette question, confirmant ce fait important et unique, de la production d'un dérivé isomérique commun à la cinchonine et à la cinchonidine par la seule action de la chaleur. De plus, les chiffres attribués par les mesures que j'ai prises, à l'action de la base cristallisée sur le plan de polarisation de la lumière, tendent à confirmer une ancienne hypothèse de M. Howard ; cet auteur avait pensé que la cinchonicine devait avoir, comme pouvoir rotatoire, la moyenne arithmétique des pouvoirs rotatoires des deux bases naturelles, dont elle tire indifféremment son origine.

J'ai dit combien la cinchonicine est altérable à l'humidité, et j'en ai donné plusieurs réactions ainsi que les principales propriétés, insistant particulièrement sur l'action de l'acide carbonique.

Dans la seconde partie de ce Mémoire, j'ai décrit les dérivés nouveaux obtenus par moi et j'ai confirmé en plusieurs points ce qui avait été dit sur les combinaisons découvertes autrefois.

Les nouveaux dérivés que j'ai fait connaître sont au nombre de neuf.

Trois sels simples, dont deux à acide minéral et un à acide organique. Ce sont :

1° L'azotate basique de cinchonicine ;

2° L'azotate neutre;

3° Le succinate neutre.

Un chlorhydrate a aussi été obtenu, mais dans de trop mauvaises conditions pour que l'étude en ait pu être faite.

Deux autres sont des sels doubles :

4° Le chlorozincate de cinchonicine;

5° Le chlorocadmiate.

Enfin, les quatre derniers sont des dérivés alcoylés :

6° Le chlorométhylate de cinchonicine;

7° L'iodométhylate;

8° Le bromo-éthylate;

9° L'iodo-éthylate.

J'ai également obtenu des cristaux correspondant à un chlorozincate de méthylcinchonicine; mais je n'en ai pas entrepris l'étude.

J'ai approfondi l'étude de l'oxalate basique ainsi que celle du tartrate neutre et j'ai essayé, sans succès, d'obtenir l'oxalate neutre.

J'ai préparé l'iodhydrate de M. Hesse, et n'ai pu obtenir le chlorhydrate et le bromhydrate dans les mêmes conditions.

La plupart de ces combinaisons ont été faites tour à tour avec la base des deux origines; le même résultat a toujours été atteint.

L'analyse, les constantes physiques, les propriétés principales de tous ces composés, ont été données.

Pour deux d'entre ces dérivés, M. Wyrouboff a fixé les caractéristiques cristallographiques et les propriétés optiques; les tentatives qu'il a bien voulu faire pour prendre celles de la base elle-même ont été malheureusement infructueuses à cause de l'extrême altérabilité de ce corps.

Enfin, j'ai comparé aux miens les résultats obtenus par MM. von Miller et Rohde; s'il existe effectivement les plus grandes ressemblances entre leur cinchotoxine-cin-

chonicine, et la cinchonicine isolée par moi, on ne saurait conclure à leur identité avant d'avoir entrepris de nouvelles expériences comparatives, le nombre des données fournies par ces auteurs ne permettant pas de trancher la question.

En résumé, les résultats que j'ai obtenus dans ces recherches montrent que la cinchonicine n'est pas incristallisable de nature et que cette transformation isomérique de la cinchonine est due par conséquent à l'action seule de la chaleur; ils confirment également ce fait remarquable, de la production d'une même variété optique par cette même action de la chaleur sur la cinchonidine, fait qui unit dans une relation étroite les deux bases naturelles ; ils ajoutent enfin quelques connaissances nouvelles à l'histoire de la cinchonicine.

Vu: Le Directeur de l'École,
G. PLANCHON.

Vu, bon à imprimer :
Le Président de la Thèse,
E. JUNGFLEISCH.

Vu et permis d'imprimer :
Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris,
GRÉARD.

BIBLIOGRAPHIE.

PASTEUR, *Comptes rendus des séanees de l'Académie des Sciences*, t. XXXVII, p. 110.

HESSE, *Liebig's Annalen der Chemie*, t. CXLVII, p. 242; t. CLXVI, p. 277; t. CLXXVIII, p. 253.

HOWARD, *Journal of the chemical Society*, 2ᵉ série, t. X, p. 101.

DE VRIJ, *Pharmaceutical Journal transactions*, 3ᵉ série, t. IV, p. 589.

SKRAUP, *Liebig's Annalen der Chemie*, t. CCI, p. 333.

VON MILLER et ROHDE, *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, 27ᵉ année, p. 1187, 1279; 28ᵉ année, p. 1056.

F. ROQUES, *Comptes rendus des séances de l'Académie des Sciences*, t. CXX, p. 1170.



PARIS. — IMPRIMERIE GAUTHIER-VILLARS ET FILS
23336 Quai des Grands-Augustins, 55.